FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Paul NAPPEZ

Externe des Hôpitaux
Décoré de la Croix de guerre

LES ICTÈRES SYPHILITIQUES

TERTIAIRES ET QUATERNAIRES

AVANT ET DEPUIS

LA MÉDICATION ARSÉNOBENZOLIQUE

Président : M. GILBERT, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, rue Racine, 15

1920

LANE LIBRARY

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	BROCA (A.)
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	M. LABBÉ
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	GOSSET
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, QUENU, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, BRINDEAU
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	A. BROCA
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN
Clinique oto-rhino-laryngologique	P. SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	LABBE (H.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ(A.)
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	VILLARET
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	ZIMMERN
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Avec reconnaissance.

A MON FRÈRE ET A MES SŒURS

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE BESANÇON
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES
VICHET ET DECREUZE
Tués à l'ennemi

77406

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GILBERT

Professeur de Clinique médicale
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A Monsieur le Docteur PIERRE DESCOMPS

Professeur agrégé aux Facultés
Chirurgien des Hôpitaux

DES

Ictères Syphilitiques Tertiaires et Quaternaires

AVANT ET DEPUIS

LA MÉDICATION ARSÉNOBENZOLIQUE

INTRODUCTION

Au moment où la pathogénie des ictères postarsénobenzoliques est à l'ordre du jour, certains auteurs, M. Milian en particulier, les attribuant à une réaction d'Herxheimer ou à une hépato-rechute, d'autres incriminant l'action du médicament, il nous a paru possible d'apporter notre contribution en étudiant l'ictère syphilitique tertiaire et quaternaire avant et depuis l'apparition du 606.

Avant l'emploi des arsenicaux, l'ictère syphilitique secondaire est fréquent; l'ictère tertiaire et quaternaire exceptionnel. Essentiellement chronique, il évolue dans un cadre très spécial d'hépatite scléro-gommeuse ou de cirrhose. Depuis qu'indistinctement la vérole à tous ses âges est traitée par les arsénobenzols, les ictères sont devenus très fréquents, s'observent indistinctement chez les secondaires, les tertiaires et les quaternaires et leur type clinique a changé.

Ce fait ne doit-il pas être retenu en faveur de l'origine toxique de l'ictère post-arsénobenzolique tout au moins à la période tertiaire ?

C'est la question que nous nous proposons de discuter dans cette étude. Toutefois il y a des réserves à faire et une observation inédite montrera qu'un ictère syphilitique peut évoluer chez un tertiaire à la suite d'un traitement arsenical.

Nous prions ici M. le professeur Gilbert d'agréer nos remerciements pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée pendant notre Externat dans son service et pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de notre thèse.

HÉPATITE ET ICTÈRE SYPHILITIQUE TERTIAIRE

Si les anciens syphiligraphes ont certainement connu la syphilis hépatique au point que toute une école plaçait dans le foie le siège primordial de la Lues Venerea, il y a peu de choses à retenir au sujet de l'ictère dans les descriptions de Cataneus, Boerhave, Lecoq (1540), Brassavole (1558), Fallope (1555), Rauchin (1604), Keil (1614), Tomitanus (1563), Van Swieten (1773) et même d'auteurs plus récents, Percy, Bonnet, Cirillo (1803). Pourtant Beader a vu un foie vénérien « plein d'ulcères et tubercules » et Astruc (1740), et Portal (1813) parlent de la jaunisse au cours de cette affection.

Il faut arriver à Rayer (1837), à Ricord (1842), Dufour (1851), Gubler (1853) et ses élèves Luton et Foville pour voir se dégager cette question jusque-là confuse. Gubler fait accepter l'ictère secondaire. En même temps l'hépatite tertiaire pendant dix ans suscite de nombreux travaux ; il faut citer Dittrich, Quelet (1856), Virchow (1862), Oppolzer, Biermer, Murchison, Wilks, Hérard, Proust, Leduc et surtout l'important mémoire de Leudet (1861).

La première synthèse est faite par Lancereaux (1866) qui décrit les cicatrices stellaires, l'hépatite interstitielle et gommeuse et fait un tableau clinique qui n'a guère été retouché depuis.

Plus récemment Homolle, Lacombe (1874), Leroux, Frérichs (1897) Chwostek, Mauriac (1890), Gérahrd (1898), Ménétrier, Galvagni (1900), Einhorn, Flexner, Caire, Steiner (1902), Cumston, Boix (1903), Castaigne, Sevin (1913), Mac Crae (1915), Decreton (1917) publient des observations nouvelles.

En 1896, M. Hanot individualise l'hépatite syphilitique hypertrophique avec splénomégalie et ictère chronique. Outre 3 cas personnels il rapporte des observations de Barthélemy, Leroux, Hutinel, Fournier, Hudelo. Très rapidement d'autres sont publiées en particulier par MM. Gilbert et Lereboullet, Léon Bernard, Caussade, Géraudel, Savy et Delachenal.

Nous dirons ici un mot de l'ictère syphilitique secondaire, isolé par Gubler, bien étudié par Fournier et plus récemment par Gaucher et Giroux. Il est relativement fréquent et très bien connu. A défaut de statistiques nous permettant de comparer sa fréquence et celle de l'ictère tertiaire, statistiques que nous n'avons pu trouver, nous indiquerons simplement qu'ils tiennent 10 pages dans le traité de Fournier alors qu'il n'y est consacré qu'à peine 8 lignes à l'ictère tertiaire. Celui-ci n'a guère été étudié pour lui-même et c'est pourquoi nous en essaierons une étude clinique dans son cadre nécessaire d'hépatite ou de cirrhose dont il est inséparable.

Hépatite tertiaire. — Elle est si rare que Fournier sur 4.400 cas de tertiarisme ne l'a rencontrée que neuf fois. Nous croyons pouvoir évaluer à une centaine au plus les observations publiées tant d'hépatite tertiaire que de cirrhose syphilitique, c'est dire sa rareté.

Résumons rapidement sa symptomatologie.

C'est ordinairement d'un syphilitique très ancien qu'il s'agit ; sur 10 cas de Gérahrd, cinq, onze, douze ans (trois fois), treize, quinze, dix-huit, vingt-neuf et trente ans s'étaient passés depuis l'accident primitif, un homme plus souvent qu'une femme (25 pour 10), à l'hôpital plutôt qu'en ville (sur 10 femmes 8 à l'hôpital, Gérahrd), dont le foie a subi des atteintes infectieuses (Gilbert et Surmont), paludiques et surtout éthyliques. Le malade lentement présente de l'anorexie, du gonflement gastrique et des flatulences pendant la digestion, souvent de la diarrhée, des douleurs hépatiques parfois vives, tenaces, exacerbées par la palpation et même l'ingestion d'aliments. Ces douleurs n'irradient jamais vers l'épaule et sont inconstantes. Le malade pâlit et maigrit.

Le foie est généralement gros (16 fois sur 19, Chwostek) parfois irrégulier, bosselé, avec des appendices faisant croire à une tumeur rénale (Bastianelli) vésiculaire (Legueu) à un abcès du foie (Abbe) et faute de diagnostic possible imposant parfois une laparotomie (Tricomi, Tillmann, Klein, etc.). Les 27 observations de Cumston sont extrêmement instructives à cet égard.

La splénomégalie est fréquente (14 fois sur 19 cas, Chwostek, 17 fois sur 23 Gérahrd) ; l'ascite survient souvent, douze fois sur 23 cas (Gérahrd), rarement très abondante (13 paracentèses sur 23 cas, Mac Crae) parfois chyleuse (Galvagni, Veil) ou hémorragique.

Dans plus d'un tiers des cas, des hémorragies intestinales se produisent.

Les urines sont rares, l'urée diminuée 10 et 7 gr. *pro die* (Caire).

La fièvre est rare, peu élevée, de courte durée, toutefois Hirschberg a vu une courbe d'allure typhique qui ne disparut que le vingtième jour d'un traitement mercuriel.

L'ictère. — Mais au milieu de ces symptômes, l'ictère est rare, il manque dans 5/6 des cas (Jullien) « son absence a pour Rendu une réelle valeur diagnostique en faveur de la spécificité, en tout cas il survient tardivement » (Fournier). C'est ainsi que sur les 9 cas de Lancereaux, un seul ictère apparaît, et qu'il n'y en a que 4 dans les 27 observations de Cumston. Il est vrai que Sevin rapporte 5 cas d'ictère franc par rétention.

« C'est, dit Fournier, un ictère léger de teint terreux, sale, un ictère par pigments anormaux ; l'urine ne présente pas la réaction des pigments biliaires, mais par contre beaucoup d'urobiline. »

Galvagni constate une glycosurie alimentaire constante.

Nous mettrons un peu à part les cirrhoses de

Hanot syphilitiques. Si l'ictère est habituellement net, les urines bilieuses, le prurit intense, les matières fécales généralement ne sont pas décolorées et on n'a à peu près jamais d'ascite et de circulation collatérale. C'est en se basant sur ces faits et très particulièrement sur la constance de l'ictère que Lereboullet a pu écrire. « La syphilis peut n'y intervenir que comme cause occasionnelle et plutôt à titre de maladie intercurrente qui favorise l'apparition de la cirrhose biliaire que comme une cause directe et nécessaire. »

En dehors de la cirrhose, les cas d'ictère à forme de rétention sont rares, mais indiscutables (Lacombe, Lancereaux, Riedel, Spencer, Funcke, Castaigne, Géraudel). Leur cause anatomique est variable : altérations glissonniennes et périhépatite (Lacombe, Lancereaux) angiocholite (Courcoux, Chiari, Funcke), hypertrophie des ganglions du hile (Frerichs), syphilis pancréatique (Rathery, Riedel).

« Le diagnostic se fait rarement au lit du malade » (Gérahrd), les observations de Cumston le prouvent abondamment.

Le pronostic de l'hépatite est sombre, « les malades succombent à la cachexie progressive » (Balzer). De marche plus ou moins rapide, l'affection est aggravée par l'apparition de l'ascite et plus encore d'un ictère qui se fonce franchement. Une maladie intercurrente surtout pulmonaire, une complication : néphrite, endocardite, hémorragie intestinale ou gastrique (Carnot) précipitent souvent le dénouement.

Le traitement mercuriel ou ioduré a donné à Chwostek 2 guérisons et 16 décès sur 19 cas, à Wetzlar, dans la classe aisée, 4 morts sur 18 malades. Il est à remarquer que pour les auteurs l'ictère est un symptôme si peu important qu'on ne peut d'après leurs communications savoir si les ictériques subirent une mortalité plus forte.

Il est à remarquer aussi que parmi ces auteurs nous n'en n'avons trouvé qu'un parlant d'hépatite chez des quaternaires, c'est Gérhard qui sur 166 tabétiques en a constaté 4 cas pour lesquels d'ailleurs il n'est pas fait mention d'ictère.

En résumé, l'ictère syphilitique tertiaire classique de Leudet, Lancereaux, Boix, Hanot, nous apparaît comme extrêmement rare, essentiellement chronique, rarement à type de rétention complète, toujours en connexion avec des lésions d'hépatite ou de cirrhose cliniquement visibles et dont l'évolution normale se fait vers la mort.

LES ICTÈRES POST-ARSENOBENZOLIQUES TERTIAIRES (1)

Si le pourcentage total des ictères par rapport au nombre total des malades traités est déjà très difficile à établir comme le prouve la diversité des chiffres suivants 0,6 o/o Harrison, 2,2 o/o Milian, 10 o/o Chevalier et Paillard, 20 o/o Dujardin, 36 o/o Golay, il est beaucoup plus difficile encore de savoir en quelle proportion s'y trouvent syphilitiques secondaires et syphilitiques tertiaires. La raison principale en est que cette distinction en général n'a pas été faite et que la plupart des auteurs ne publient pas toutes leurs observations. Nous trouvons les proportions suivantes : 1 sur 4 Klaussner, 5 sur 12 Milian, 3 sur 7 Emery, 5 sur 10 Chabrol et Khoury. Ces chiffres n'ont évidemment qu'une valeur relative étant donné que les statistiques ne portent que sur un nombre restreint d'observations, ils n'en sont pas moins intéressants, car ils nous permettent de conclure que l'ictère post-arsenobenzolique n'est guère moins fréquent chez les tertiaires que chez les secondaires.

1. Nous avons jugé inutile de faire ici un historique de la question, toutefois on en pourra trouver tous les éléments dans la bibliographie.

Etiologie

L'ictère post-arsenobenzolique tertiaire s'est produit après l'emploi de tous les arsenobenzols, 606 intraveineux ou intramusculaire soluble ou précipité, plus souvent, parce que plus employés, avec le 914 et le Galyl. On n'en relève pas de cas après le luargol et le sulfarsénol. Leur fréquence paraît avoir augmenté avec l'intensité et la répétition des séries. Toutefois on peut dire qu'ils ont été constatés avec toutes les doses, depuis 10 centigrammes de Galyl (?), 1 gr. 35 de 914 en 3 piqûres (Golay) jusqu'aux doses énormes de 10 à 11 grammes de 914 en injection quotidienne de 0,15 ou 0,30 (Sicard). La dose atteinte le plus fréquemment quand paraît l'ictère semble être 3 ou 4 grammes de 914 et 2 grammes ou 2 gr. 50 de Galyl. Avec le 606, ils se sont produits à la première injection de 0,50 ou 0,60 et plus souvent à la seconde, la première ayant été mal tolérée.

Le traitement mercuriel antérieur ou concomitant ne paraît avoir aucune influence.

Il est des causes prédisposantes sur lesquelles M. Queyrat a insisté : certains tuberculeux, ceux dont la maladie est à évolution lente, ceux qui ont fait de la suralimentation, de même certains alcooliques, non pas les scléreux, mais les adiposiques. Dans plusieurs observations on rencontre la lithiase, l'hémophilie, la cholémie familiale. Les femmes y paraissent plus disposées que les hommes.

On a noté la coexistence de ces ictères avec des épidémies de jaunisse banale et leur recrudescence par les temps froids et pluvieux.

Symptomatologie

L'ictère post-arsenobenzolique tertiaire apparaît soit au début ou au cours d'un traitement arsenical, il est alors dit précoce, soit lorsque déjà un temps plus ou moins considérable s'est écoulé depuis la fin du traitement, c'est l'ictère tardif. Avec les méthodes actuelles des petites doses rapidement progressives ou des petites doses fréquentes et longuement continuées, l'ictère précoce semble devenir rare et en tout cas sa fréquence semble beaucoup moindre que celle de l'ictère tardif, et ceci très particulièrement pour les syphilis anciennes. Tous deux peuvent revêtir la forme clinique du subictère, de l'ictère franc, l'un et l'autre communs, et de l'ictère grave ou aggravé qui est extrêmement rare.

Ictères précoces

Ce sont évidemment eux qui ont attiré l'attention sur la question, leur division en subictères et ictères est due à M. Milian en 1911, et c'est en grande partie d'après lui que nous les décrirons. Il est bien entendu que cette différenciation entre subictères et ictères

n'a rien d'absolu, que toujours c'est une question de cas individuels et qu'on trouve facilement les intermédiaires établissant la transition.

Signalé dès la première injection il apparaît plus fréquemment à la seconde et ordinairement à la troisième.

Subictère. — Nous ne ferons que citer le subictère extrêmement inconstant et fugace qui apparaît parfois au cours d'une crise nitritoïde et à laquelle on doit le rattacher.

Le subictère banal n'est pas aussi immédiat. Ordinairement après une injection mal supportée surviennent des vomissements durant douze heures et plus et laissant après eux un état nauséeux, une courbature intense, une grande faiblesse, une constipation opiniâtre ou au contraire une diarrhée séreuse profuse. La céphalée est habituelle. Le deuxième ou le troisième jour apparaît le subictère, il débute par les conjonctives, colore à peine la peau et s'efface en quelques jours, laissant après lui un teint terreux sur un visage amaigri.

Les urines sont rares, rouges cerise, pendant quelques jours ; l'urobilinurie est constante et quelquefois énorme, fait à rapprocher des constatations de Cavina qui en dehors de tout ictère, après une injection d'arsenobenzol a trouvé une urobilinurie constante et une hémato-porphyrinurie fréquente. La réaction de Gmelin est ordinairement négative ou faiblement positive. Pas de sels biliaires, pas de prurit, pas de brachycardie.

Au contraire,le pouls est à 110 ou 120, fébrile, en harmonie avec la température qui pendant quelques jours monte le soir à 38°5 ou 39 degrés.

Il est à noter et nos observations en font mention, la coexistence fréquente d'érythèmes, d'herpès et même de taches purpuriques.

Ictère vrai. — C'est un degré de plus que le subictère, un ictère franc, cholurique, par rétention, généralement dissocié d'ailleurs, presque toujours précédé d'une phase subictérique, urobilinurique et de prodromes peut-être plus aigus et plus longs.

Les observations que nous rapportons concernent tous des syphilitiques anciens. Sept, huit et dix ans nous séparent de la contamination et plusieurs années des derniers accidents ; même plus, dans 1 cas, seule la réaction de Wassermann a donné une présomption de syphilis antérieure et l'indication du traitement spécifique.

Dans toutes nos observations nous constatons des phénomènes d'intolérance,marqués souvent à la première injection ou à la deuxième, une seule fois à la sixième avec des doses normales et même des doses faibles.

La fièvre paraît habituelle (quatre fois sur cinq), immédiate et intense, dès le premier jour la température atteint 39°5 ou 40 degrés, quoique de courte durée, cinq ou six jours. En plus,il y a de la céphalée, parfois violente, de la courbature, des arthalgies et des myalgies, parfois de l'herpès ; un état des voies

digestives mauvais : vomissements, état nauséeux, diarrhée ou constipation, la langue est sale ; tous ces symptômes s'atténuent d'ailleurs généralement au bout de quarante-huit heures.

En général, précédée de subictère, avec urines rares, rouges, urobiliniques, sans décoloration des matières, d'une albuminurie courte mais très marquée, vers le cinquième ou le sixième jour, dans 1 seul cas au quinzième, la jaunisse apparaît avec un syndrome net de rétention : coloration jaunâtre des conjonctives puis des téguments, cholurie, décoloration des matières. Dans 3 cas les pigments biliaires apparaissent brusquement dans l'urine qui devient brune ou même noirâtre et opaque et après cette décharge brusque diminuent très rapidement.

Dans aucun cas, la présence de sels biliaires dans l'urine n'est signalée, c'est donc dans la règle un ictère dissocié pigmentaire. Cependant le prurit est quelquefois constaté, il n'est d'ailleurs jamais très intense. Pas de brachycardie, au contraire, le pouls est rapide et fébrile, 120, 110 puis 90.

Si l'état du foie est variable, hypertrophié et indolore, normal et douloureux, petit avec une zone sensible périhépatique, cas le plus habituel d'après M. Milian, l'hypertrophie nette de la rate est signalée trois fois.

Les phénomènes nerveux paraissent se réduire à un peu d'agitation et des cauchemars, il en est parlé dans deux observations seulement.

Tous ces ictères, sans qu'aucun traitement n'inter-

vienne si ce n'est la cessation de la médication arsenicale, ont guéri en un temps variable mais court, dans aucun cas n'excédant trois semaines.

L'hypothermie terminale et la crise polyurique sont signalées une fois.

L'amaigrissement est rapide et constant.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (Milian)

M. Z..., quarante ans, syphilis ancienne de vingt ans.

Wassermann +++, le 6 septembre 1910.

19 septembre 1910. — 606 Hy 0,52, précipité de Wechselmann intramusculaire.

20 septembre, 37°8 le soir ; 21 septembre, nuit bonne, quoique anorexie complète, avec état nauséeux, constipation, grand abattement, dépression avec courbature. T. matin 37°6, soir 38°8. Pouls 112.

22 septembre, matin 37°6, soir 38°8. Constipation malgré lavement.

23 septembre, matin 37°5, soir 38°, *item*, le 24, matin 37°6, soir 37°7, *item*. Toutes les nuits transpirations abondantes, anorexie toujours absolue, langue un peu saburrale, teint jaune avec subictère conjonctival. Pas d'albumine. Urines très colorées avec réaction de Gmelin. Pouls 120. Quelques taches purpuriques aux membres inférieurs.

Le 17 novembre, guérison complète. W. +.

Le 7 février 1911, injection intraveineuse de 0,50 de salvarsan ; trois heures après, frissons violents pendant quatre heures, vomissements abondants, anorexie, herpès labial confluent, lourdeur de tête surtout à la nuque, constipation, jaunisse assez forte qui, le 11 février, persiste encore sous couleur jaune faible des téguments.

Le 14 février, la lourdeur de la tête, dans la région occipitale persiste, le subictère a fortement diminué, le foie mesure

15 centimètres de hauteur de matité, la rate est grosse, la constipation persiste.

Le 18 février, retour à l'état normal.

OBSERVATION II (Milian)

Mme V... de Buenos-Aires, âgée de trente ans, m'est amenée par son mari sur le conseil d'un médecin de cette ville.

Le mari est syphilitique depuis 1900. Il a eu deux enfants d'ailleurs bien portants, mais sa femme a été contaminée au début du mariage, il y a huit ans. La réaction de Wassermann étant négative chez le mari (Dr Girauld) aucun traitement n'est institué chez celui-ci ; chez la femme malgré l'absence d'accidents depuis plusieurs années, la réaction de Wassermann étant positive partielle (Dr Girauld), le traitement au salvarsan est proposé et accepté. Il s'agit d'une femme bien constituée, dépourvue de tout antécédent morbide.

Le 21 avril 1911, première injection intraveineuse de 0,30 de salvarsan. Injection mal supportée, céphalée, état nauséeux durant plusieurs jours, vomissements pendant la première journée, grande fatigue, courbature générale ; devant cette intolérance, la deuxième injection faite le 27 avril fut seulement de 0,20, elle se passa sans incident marqué, sauf un peu de céphalée et, me dit-elle, quelques boutons qui vinrent sur le visage trois jours après l'injection.

Le 3 mai, troisième injection intraveineuse de 0,20 de salvarsan. Le 4 mai, la malade me fait appeler ; elle est très malade depuis la veille où elle eut un vomissement une demi-heure après la piqûre, elle a le visage rouge, d'un rouge un peu brique, elle se plaint de mal de tête frontal et applique sans cesse des compresses d'eau sédative sur le front. Elle est gênée par un goût amer qui lui fait trouver mauvais tout ce qu'elle essaye de manger, elle se plaint de

sécheresse de la bouche, bien que la langue soit rouge et un peu humide. T. axillaire 38°5 le soir.

Le 5 mai, le visage est rouge presque comme dans la scarlatine, bien qu'il n'y ait pas d'éruption sur le reste du corps, mais les conjonctives sont jaunâtres. T. 37 degrés. Le pouls est régulier, 92 au lit. La malade dort mal, est agitée, elle se réveille la nuit de temps en temps avec angoisse, frisson même et peur de mourir. Gaz intestinaux et ballonnement du ventre.

Le 6 mai, la température est à 38°5. Les urines peu abondantes sont d'un vert noir, les matières sont décolorées.

Le 7 mai. T. 37°5. P. 92. Le visage est subictérique d'un jaune citron, le goût amer existe toujours. Déjà les urines sont moins colorées, au lieu d'être noires comme hier, elles sont acajou.

A l'analyse (Champenois) : réaction acide, matières fixes, 36,10 par litre. Urée 14, chlorures en NaCl 5,80. (Le volume n'est pas donné). Pas de sucre. Albumine appréciable. Pigments biliaires en quantité notable, pas d'acides biliaires, présence d'indoxyle et urobiline, urochrome, rouge scatolique, matières fécales décolorées, couleur mastic. Douleur dans l'hypocondre droit. Prurit sur diverses parties du corps.

Le 11 mai, l'ictère s'accuse et prend la couleur foncée d'un ictère par rétention. Les matières sont recolorées en jaune. La malade se plaint toujours d'un goût amer dans la bouche et du manque d'appétit. Elle est au lait et aux potages maigres. La langue n'est pas saburrale; douleur assez vive qui paraît siéger au-dessous du foie et qui n'a nulle tendance à irradier à l'épaule droite. Foie de volume normal. T. 37 degrés.

Le 13 mai, la malade est vue en consultation avec le professeur Gilbert qui porte le diagnostic d'ictère catharral et constate la cholémie familiale. La coloration du visage est en décroissance.

Le 17 mai, la malade se trouve mieux, moins fatiguée, reprend un peu d'appétit. La coloration du visage s'atténue,

elle est plus jaune que verte. La température est au-dessous de la normale 36°4.

Le 29 mai, la coloration du visage était à peu près normale. Il restait seulement un peu de coloration jaunâtre et la malade était en outre passablement amaigrie.

OBSERVATION III (Milian)

Mme B... Il s'agit d'une malade de trente ans environ atteinte de fistules tuberculeuses vulvaires et périvulvaires, opérées, très améliorées par cette opération, mais ayant laissé des indurations scléreuses et une fistulette pour lesquelles elle me fut envoyée par le Dr Bonamy.

Cette malade avait eu préalablement quelques bronchites et l'un des sommets montrait quelques craquements.

Un certain nombre d'applications de radium n'ont provoqué aucune modification. La réaction de Wassermann pratiquée le 13 mai, est partiellement positive. W. ++. Le salvarsan est proposé et accepté. Le 22 mai 1911, première injection intraveineuse de 0,30 de salvarsan Réaction fébrile avec frissons, pendant deux jours nausées et vomissements, en même temps très grande fatigue générale.

26 mai. — Deuxième injection de 0 gr. 40 de salvarsan, mêmes phenomènes, mais en plus vive injection des conjonctives, teint terreux, amaigrissement.

2 juin. — Troisième injection intraveineuse de 0 gr. 40. Frissons, vomissements pendant douze heures, état nauséeux très pénible. Température 40 degrés le soir même.

3 et 4 juin. — L'état nauséeux avec goût amer dans la bouche persiste, douleurs dans les membres, palpitations, picotements, démangeaisons ayant commencé aux talons et s'étant généralisées, céphalée violente, bourdonnements d'oreilles avec diminution de l'ouïe à gauche. Dès que la malade se lève elle a envie de vomir et ressent une grande lassitude dans le ventre.

7 juin. — Facies congestionné, rouge brique, véritable

peau rouge, ne faisant pas tout d'abord songer à la jaunisse ; les conjonctives sont très injectées, urines rouges brique. Réaction de Gmelin +. Traces d'albumine (la veille il y avait beaucoup d'albumine). Le pouls est rapide, à 110. L'oreille gauche ne perçoit plus le bruit d'une montre placée à 10 centimètres.

8 juin. — Urine absolument verte, 600 grammes. Température 39 degrés.

9 juin. — Couleur verdâtre des conjonctives très marquée, coloration jaune de la peau et non absolument verdâtre comme dans l'ictère par rétention. Urines normales peut-être un peu plus jaunes que d'ordinaire. Langue humide et rouge. Sensibilité à la pression dans les régions épigastrique et appendiculaire. Foie petit, 4 à 6 centimètres de matité. Rate : quatre à cinq travers de doigt. Selles décolorées. P. 88 couchée. Cœur normal. Gros amaigrissement, grande faiblesse et une certaine agitation.

11 juin. — Coloration verdâtre des conjonctives. Couleur jaune citron des téguments. Matières fécales décolorées. Etat nauséeux avec vomissements très bilieux et quelques filets sanguinolents et pourtant langue presque normale. Foie petit, rate grosse de plus d'un travers de main. Pouls 94. Température 37°7 le soir. Grande faiblesse.

16 juin. — La jaunisse diminue, les urines sont depuis deux jours plus claires et plus abondantes. Depuis trois jours, matières décolorées, jaunes. Foie presque normal. La rate est en diminution : trois travers de doigt de matité thoracique. Pouls 92 couchée.

18 juin. — L'ictère a presque complètement disparu, mais il resta un amaigrissement considérable, depuis deux jours 4 litres d'urine par jour. Les craquements humides des poumons persistent.

OBSERVATION IV (Milian.)

Il s'est agi dans ce cas d'un homme atteint d'une leucoplasie linguale modérément étendue, causée par une syphilis

vieille de dix-huit ans. Il fit une première série de quatre injections de salvarsan aux doses suivantes : 0 gr. 30 le 29 septembre 1911, 0 gr. 40 le 6 octobre, 0 gr. 50 le 13 et 0 gr. 45 le 20. Cette première série fut médiocrement tolérée, de violents maux de tête survinrent après la deuxième injection, un état nauséeux très marqué persista pendant toute la semaine qui suivit la troisième, enfin après la quatrième se déclara une éruption prurigineuse qui dura une huitaine de jours.

Une nouvelle série d'injections fut tentée en novembre 1912 avec le néosalvarsan, 0 gr. 30 le 8 novembre furent bien tolérés, mais le 15 novembre 0 gr. 45 provoquèrent un état nauséeux avec frissons, céphalée frontale et orbitaire violente, douleurs lombaires, constipation pendant trois jours, oligurie, fièvre plusieurs jours, le tout accompagné de subictère. Cet état s'améliora lentement et guérit.

OBSERVATION V (Chabrol et Khoury.)

Le nommé L..., âgé de quarante ans, contracte la syphilis en 1912. Dès l'apparition du chancre, il est soumis au traitement mercuriel et reçoit à l'hôpital Saint-Louis, 60 piqûres de benzoate de mercure, réparties en 6 séries à un mois d'intervalle. Il interrompt ensuite tout traitement. En janvier 1916, la syphilis, qui jusqu'alors ne s'était manifestée que par l'accident initial, se réveille sous la forme d'érosions scrotales, dont on observe encore les cicatrices dépigmentées. A cette époque, le malade reçoit en l'espace de quatre semaines quatre piqûres intraveineuses de novarsenobenzol ; la dernière, de 0 gr. 45, est mal supportée (frissons, fièvre, malaise général). Trois ans plus tard, en juin 1919, une réaction de Bordet-Wassermann nettement positive fait entreprendre une nouvelle cure arsenicale. Cette fois encore, les premières piqûres hebdomadaires sont bien tolérées, mais la sixième provoque une poussée fébrile, et quinze jours après, le traitement ayant été suspendu, se déclare un ictère qui

fonce rapidement. Le malade reçoit alors une septième injection dont il ne peut préciser la dose ; sa jaunisse n'en continue pas moins à évoluer et, lorsque nous l'observons le 8 août 1919, elle présente tous les traits d'un ictère cholurique avec rétention. Le foie déborde légèrement les fausses côtes.

Le malade guérit complètement en l'espace de trois semaines, sans intervention thérapeutique.

OBSERVATION VI (Chabrol et Khoury.)

Il s'agit d'un tabétique dont la syphilis remonte à 1908. Le traitement auquel il a été soumis a consisté en quelques piqûres de benzoate de mercure prescrites par le professeur Gaucher, au début de la maladie. Depuis 1909, tout traitement a été suspendu. Cependant, dans le cours de 1917, apparaissent des troubles digestifs particulièrement douloureux que plusieurs médecins n'hésitent pas à mettre sur le compte d'un ulcère de l'estomac. Une gastro-entérostomie est même pratiquée au mois d'août 1918 ; elle n'est pas suivie d'une amélioration sensible. Lorsque nous voyons le malade pour la première fois, en mars 1919, le récit de ces crises douloureuses retient tout particulièrement notre attention et nous conduit à rechercher l'existence d'un tabes. Nous en constatons tous les signes Une première piqûre de 0 gr. 15 de novarsénobenzol est pratiquée le 4 mars sans aucun incident. Huit jours plus tard, une deuxième piqûre de 0 gr. 25 est suivie de vomissements, sans fièvre, sans subictère. C'est à la troisième piqûre de 0 gr. 20 seulement que la jaunisse apparaît. L'ictère est polycholique pendant quatre à cinq jours ; il fonce ensuite et devient franchement cholurique avec décoloration des matières. On note un léger prurit sans bradycardie. La résistance globulaire est notablement accrue : $H^1 = 38$, $H^2 = 32$, $H^3 = 26$; il n'y a pas d'hémolysines dans le sérum sanguin ; l'azotémie est de 0 gr. 50. La jaunisse persiste pendant près de trois semaines, puis pro-

gressivement les selles se recolorent et la guérison s'effectue spontanément sans crise polyurique.

Ictère tardif

La première étude systématique et le nom même de l'ictère tardif sont dus à Golay, qui individualisa ainsi les jaunisses se produisant assez longtemps après la fin d'un traitement arsenobenzolique ; ils sont la grande majorité des cas, et on peut affirmer que les cas rapportés sont une très petite partie des cas journellement constatés.

L'intervalle entre l'apparition de l'ictère et la dernière piqûre est très variable, dates extrêmes quinze jours à six mois. Si quatorze jours dans une observation de Klaussner paraissent un peu courts surtout parce qu'il n'y avait eu qu'une injection de 0 gr. 6 de 606, nous n'hésitons pas appeler tardifs, des ictères apparus quinze jours après la fin d'une série de 12 injections de 0 gr. 45 à 0 gr. 75 de novarsenobenzol, ou de deux séries de 8 injections séparées par un mois de repos. Pour Golay la moyenne serait de trois mois, sur les six observations que nous rapportons, l'intervalle fut de quinze jours une fois, d'un mois trois fois, de trois mois deux fois.

Nous décrirons ensemble le subictère et l'ictère tardif, les différences étant les mêmes que dans l'ictère précoce.

Le début est extrêmement variable. Quelquefois malgré des signes d'intolérance, la série a pu être

menée jusqu'au bout, mais l'état général laisse à désirer, de la céphalée, des troubles digestifs, parfois des douleurs dans les membres durent plusieurs semaines, jusqu'à l'apparition de l'ictère. Parfois un érythème a raccourci le traitement.

Plus souvent, il n'y a eu aucune espèce d'intolérance ni au cours, ni à la fin du traitement; tout juste un peu de fatigue, persistante c'est vrai, l'a suivi et l'ictère n'est précédé que par quelques jours de fièvre avec symptômes digestifs, tout comme une jaunisse banale. Parfois pourtant l'état fébrile est plus marqué, et s'accompagne de vertiges, d'albuminurie, d'épistaxis.

Plus rarement enfin, sans aucun prodrome, un ictère s'installe qui alors généralement n'a que peu de retentissement sur l'état général.

Si l'aspect clinique est en gros celui de l'ictère catarrhal, il est pourtant dans tous ses détails d'un polymorphisme marqué.

L'ictère va du subictère à l'ictère jaune et à l'ictère vert. Les urines sont toujours fortement urobiliniques elles peuvent en outre contenir des pigments et des sels, mais l'absence de sels est loin d'être rare. Le prurit et la bradycardie manquent souvent ou sont isolés, prurit seul le plus souvent, mais aussi bradycardie seule.

Les selles quelquefois d'abord polycholiques sont généralement décolorées, mais elles le sont rarement de façon complète, souvent jaunâtres. Il est à remarquer que des auteurs ont signalé la coexistence d'un

foie gros et sensible et de selles hypercolorées.

Le foie est le plus souvent un peu gros, tendu, sensible, mais régulier. Si Golay pratiquant dans des cas très ordinaires les expériences de la glycosurie alimentaire, de la glycuronurie, du bleu de méthylène, a rarement eu des signes d'insuffisance hépatique, M. Sicard, dans des ictères très marqués et à la suite de traitements intenses et prolongés en a presque toujours trouvé. La rate généralement normale est pourtant parfois percutable et parfois même palpable.

D'après Dujardin, la résistance globulaire a une tendance nette à l'augmentation et le sérum présente souvent une coloration jaune d'or. Dans l'observation IX, il y a, coïncidant avec une cholémie énorme de 1/1500 une résistance globulaire franchement exagérée (H^3 32).

Les érythèmes, éruptions urticariennes, herpès, douleurs rhumatoïdes souvent constatés dans l'ictère précoce sont ici assez rares.

L'état général est souvent très satisfaisant, apyrexie, appétit bien conservé, activité intacte, mais parfois il peut devenir mauvais et même inquiétant, avec une température élevée, souvent à grandes oscillations, anorexie absolue, vomissements et diarrhée.

Le diagnostic est impossible sans les anamnestiques. Dans la règle, le pronostic est très favorable ; la guérison survient en quinze jours dans les cas bénins, mais parfois se fait attendre deux et même

trois mois. Les ictères les plus foncés ne sont pas toujours les plus longs.

OBSERVATION VII (Emery)

M. X..., syphilis tertiaire. Gommes.

1re série : 7 injections, la première de 0 gr. 30, les 6 autres de 0 gr. 45 de novarsenobenzol du 31 octobre au 11 décembre. Très bien supportée.

2e série : du 2 janvier au 5 février. Très bien supportée. Le 5 mars, ictère d'une quinzaine de jours de durée. Selles normales.

OBSERVATION VIII (Chabrol et Khoury)

Une femme de trente et un ans, syphilitique depuis 1914, entre le 1er novembre 1918 dans le service de M. le professeur Gilbert pour un ictère par rétention. Elle vient d'être traitée à l'hôpital Broca par des piqûres alternées de cyanure et de novarsenobenzol. Ces dernières, au nombre de douze, ont été poursuivies du 15 juillet au 15 octobre 1918 à des doses comprises entre 0 gr. 45 et 0 gr. 75. Le traitement a été bien toléré jusqu'à la dernière injection, qui a été suivie d'un érythème prurigineux localisé aux membres supérieurs. C'est une semaine plus tard, quinze jours après la dernière piqûre de 0 gr. 75, que l'ictère s'est manifesté sans prodromes, sans aucun trouble digestif. Cet ictère cholurique s'accompagne d'une bradycardie notable (54 pulsations) ; il n'y a pas de prurit. Le foie, sensible au palper, est très légèrement augmenté de volume ; la rate est percutable. En quinze jours, tous les accidents rétrocèdent sans intervention thérapeutique.

OBSERVATION IX (Chabrol et Khoury)

Une femme de trente-huit ans est syphilitique depuis près de seize ans. Elle ne s'est traitée que pendant quelques semaines, au début de sa maladie, par le sirop de Gibert. Seize ans plus tard, en mai 1918, ayant présenté une ulcération spécifique de la jambe droite, elle est soignée à l'hôpital Saint-Louis par six injections intraveineuses de novarsenobenzol. Nous la voyons trois mois après, le 22 octobre 1918, présentant un ictère jaune cuivre des plus intenses qui correspond à une cholémie de 1 pour 1.500. Les matières fécales sont franchement polycholiques. Les urines donnent la réaction de Gmelin. Il n'y a ni prurit, ni bradycardie. La résistance globulaire est exagérée : $H^1 = 42$; $H^2 = 36$; $H^3 = 32$; le sérum ne renferme pas d'hémolysines ; le taux de l'urée sanguine est de 0 gr. 40. Au bout d'une quinzaine de jours, les selles se décolorent, le prurit apparaît et l'on a le tableau d'un ictère cholurique avec rétention. La guérison est annoncée vers le quarante-cinquième jour par une crise polyurique. Chez cette malade, le foie est de volume normal, mais, par contre, les dimensions de la rate et sa consistance sont sensiblement accrues. Elle déborde les fausses côtes d'un travers de doigt, et ce dernier caractère permet peut-être de ranger dans une classe à part cet ictère de la période tertiaire, survenu trois mois après les injections de novarsenobenzol.

OBSERVATION X (Chahol et Khoury)

Mme A. M..., âgée de trente-neuf ans, est la femme d'un syphilitique dont l'accident initial remonte à 1895 et qui s'est marié en 1900, après avoir suivi pendant cinq ans un traitement très régulier. Quatre enfants sont nés de ce mariage ; ils jouissent tous les quatre d'une santé parfaite et ne présentent aucun stigmate d'hérédo-spécificité. *Rien ne permet de dire que leur mère ait été contaminée.*

Au cours de l'été de 1918, à Vichy où elle faisait une cure pour des accidents lithiasiques, Mme M... eut l'occasion de faire analyser son sang. On lui déclara que la réaction de Bordet-Wassermann était légèrement positive et l'on n'hésita pas à lui laisser entrevoir que les « crampes d'estomac », dont elle souffrait depuis sept ou huit ans pouvaient fort bien être mises sur le compte d'une syphilis conjugale jusque-là méconnue.

Sur ces indications, la malade rentra à Paris et s'adressa immédiatement à l'un des spécialistes du914. De juillet à septembre 1918, on lui fit quatorze piqûres intraveineuses, dont elle ne peut préciser les doses, puis, après une interruption de deux mois, le traitement fut repris du 15 décembre 1918 au 15 février 1919, et cette fois encore quatorze piqûres furent pratiquées. Un mois plus tard, le 15 mars, l'un de nous était appelé à constater que la malade présentait une jaunisse.

Connaissant son passé lithiasique et ignorant qu'elle venait de suivre un traitement arsenical, nous avons pensé tout d'abord qu'il s'agissait d'une obstruction du canal cholédoque. Cependant le début de l'ictère n'avait point coïncidé avec une recrudescence bien manifeste des crises douloureuses, et d'autre part, loin d'être décolorées, les matières fécales offraient une teinte franchement brunâtre. Après une phase de polycholie qui dura huit jours environ, les fèces prirent une teinte grisâtre, en même temps que la réaction de Gmelin apparaissait dans les urines ; la cholémimétrie donna alors le chiffre considérable de 1 pour 1.500 et le dosage de l'urée sanguine celui de 1 gr. 50. L'ictère fut très accusé pendant près d'un mois. Vers la fin d'avril, il commença à décroître, les selles redevenant très brunes et les urines aussi claires qu'à l'état normal. Le teint n'en resta pas moins jaunet durant plusieurs semaines, et le 15 juin, trois mois après le début des accidents, il était encore prématuré de parler de guérison. Pendant toute cette période, le foie et la vésicule n'avaient jamais été douloureux ; la fièvre avait toujour fait défaut.

L'interprétation de cet ictère est évidemment des plus

délicates : chez cette malade de souche hépatique, atteinte de lithiase devons-nous établir un rapprochement entre l'apparition de la jaunisse et les vingt-huit piqûres de novarsenobenzol qui furent pratiquées dans les mois précédents ? Et d'autre part, s'il est vrai que la syphilis joue un rôle dans cette histoire — le Bordet-Wassermann est actuellement négatif — n'est-il point curieux de constater que c'est seulement dix-neuf ans après le mariage, douze ans après le dernier accouchement, que l'ictère syphilo-thérapeutique est survenu ?

OBSERVATION XI (Golay)

M... Auguste, soixante ans. Pneumonie en 1906.

En 1914, bronchite et emphysème.

Chancre en 1878.

Dès novembre 1915, le malade constate que sa vue baisse.

Du 8 au 29 mars 1916, quatre injections de 914 mal supportées.

Du 5 au 26 mai, quatre nouvelles injections. Total 3 gr. 45.

2 juin. — Céphalée violente, troubles digestifs persistant jusqu'au 19 août quand apparaît l'ictère.

Le 20 août 1916, à l'entrée à l'hôpital, ictère très accentué apyrexie, selles légèrement décolorées, langue chargée, anorexie absolue. Foie non douloureux, bord non tranchant. P. 64.

En outre signes de tabès.

26 août. — Selles complètement décolorées. Ictère augmenté, malade abattu, état grave, sang 13.175 globules blancs dont 79 o/o de polynucléaires. Apyrexie.

27 août. — T. 39°5, l'état général s'aggrave encore, douleurs épigastriques, crises de dyspnée, hoquet.

28 août. — La fièvre tombée le matin remonte le soir à 38°8.

29 août. — T. 39°1, le soir même état général.

30 et 31 août. — La fièvre diminue, mais remonte à 38°,8 le

1er septembre au soir. Dès lors la fièvre diminue progressivement et l'état général s'améliore.

Le 4 septembre, apyrexie. Le 6, l'ictère diminue, selles colorées. Exéat le 30 novembre.

Urines. Sels et pigments biliaires +. Glycosurie normale.

OBSERVATION XII (Sicard, résumée)

Mlle S.,., quarante ans. Syphilis à trente ans.

Basedowienne. A trente ans et à trente-six, jaunisse (colique hépatique ?) de deux ou trois semaines ayant évolué vers la guérison. Bordet-Wassermann négatif.

Le 4 mars 1919, début du traitement (doses quotidiennes de 0,15 de novarsenobenzol). Le 17 avril, au chiffre de 6 gr. 80, érythème-brachial et thoracique. Un mois de repos.

A 9 gr. 35, le 9 juin, diminution des réflexes achilléens Basedow très amélioré. Exéat.

Rentre le 7 juillet, donc un mois après, douleurs gastriques, vomissements. Apyrexie complète. En deux jours jaunisse étendue à tout le tégument, selles non décolorées, aucun incident que la fatigue générale. Evolution très bénigne.

En trois semaines guérison complète qui se maintient depuis lors. La réaction de B. W. du sang est restée toujours négative, avant, pendant et après le traitement et au cours de l'ictère. Le poids de 49 kgr. 5 noté au début de la jaunisse descend à 48, et remonte à 53,2, deux semaines après la disparition de l'ictère.

OBSERVATION XIV (Sicard)

Femme de quarante-six ans, Mlle P. P..., mai 1919, hôpital Necker. Tabétique classique avec abolition de la réflectivité tendineuse des membres inférieurs, incoordination,

mauvais état général. *Ne pèse que* 36 *kilogrammes* à l'entrée le 10 mai 1919, dans le service. Ne peut faire que quelques pas, tant la démarche est difficile.

Pas d'albumine dans l'urine. Réaction de Bordet-Wassermann dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Aucun traitement antérieur antisyphilitique.

Aucune manifestation hépatique antérieure.

Du 10 mai au 25 juillet 1919, c'est-à-dire en dix semaines, elle reçoit par doses quotidiennes intraveineuses de 0 gr. 15 (avec interruption de la médication de un jour par semaine) 10 grammes de novarsenobenzol.

L'état général est parfait jusqu'au 2 juillet. Le poids remonte à 40 *kilogrammes*. L'équilibre moteur s'améliore d'une façon inespérée. La malade va et vient maintenant dans la salle, monte et descend aisément les escaliers.

A partir du 2 juillet, la courbe de poids redescend jusqu'à 37 kilogrammes, reprend légèrement à 38 kilogrammes vers le 15, avec appétit normal et un ensemble général des plus satisfaisants.

Le 25 août, un mois exactement après la cessation du traitement, apparaît un malaise gastrique et des douleurs abdominales vives dans la région duodéno-hépatique ; quelques vomissements sans caractère spécial se déclarent l'après-midi ; la langue est très saburrale. Peu de température, 37°8, 38 degrés. Pas d'albumine urinaire.

Deux jours après, le 27 août, apparition d'un subictère qui se prononce les jours suivants et devient, le 3 septembre, une jaunisse très caractéristique, s'étendant à tout le tégument. Les selles n'ont jamais été complètement décolorées, les urines étaient au contraire très foncées et renfermaient des pigments.

Le 4 septembre, apparition de crachats sanguinolents. Pas de purpura.

La situation devient alarmante, la malade est très déprimée. Puis peu à peu l'état s'améliore, l'ictère s'efface progressivement et, le 20 septembre, la convalescence s'affirme, et

la guérison se maintient depuis lors, avec retour intégral à l'état antérieur de quasi-guérison préictérique.

Il n'y a plus d'ataxie, la marche est facile, mais le Bordet-Wassermann du sang et du liquide céphalo-rachidien est resté positif.

Les traitements institués ont été : régimes lacté et végétarien, laxatifs salins tous les matins, lavages intestinaux ; à l'intérieur, sesquioyde de fer gélatineux du Codex, et deux cuillerées à café d'hydrate de magnésie (deux médicaments dits antidotes de l'arsenic).

Ictère grave

Nous n'avons trouvé qu'un cas d'ictère grave post-arsenobenzolique chez des syphilitiques tertiaires ou quaternaires, celui de M. Sicard.

Malgré la difficulté d'interpréter exactement les lésions, nous croyons devoir en effet ranger dans les syphilis secondaires le cas mortel de Lane.

L'observation publiée par M. Sicard se résume ainsi :

OBSERVATION XIV (Sicard).

Septembre 1918. — Homme âgé de quarante-trois ans. Paralytique général classique. Etape avancée de la méningo encéphalite, puisque le début remontait à près de deux ans et demi.

Tendance à la cachexie. Pendant deux mois, une injection intraveineuse de novarsenobenzol est pratiquée chaque jour : les doses de 0 gr. 15 et 0 gr. 30 alternant entre elles jour par jour.

Au treizième gramme de cette cure exceptionnellement rapide et intensive, alors que l'état général s'était très favo-

rablement modifié vers le neuvième ou dixième gramme, on note de l'amaigrissement et de l'inappétence puis un certain degré de subictère sans albuminurie. Etant obligé de partir en mission, malgré notre recommandation de suspendre aussitôt toute médication novarsenicale ou continue jusqu'à la dose totale de 15 grammes.

L'ictère se prononce, se généralise, les selles restent cependant colorées et l'urine est riche en pigments biliaires. En même temps surviennent des crachats sanglants, un hématome amygdalien, des œsophagorragies répétées et le malade succombe trois jours après l'interruption thérapeutique. La réaction de Bordet-Wassermann la veille de la mort était restée positive dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

A l'autopsie : Ulcérations à l'emporte-pièce de la base de la langue, de la région pharyngo-œsophagienne ; duodénite ulcéreuse, atrophie jaunâtre du foie, reins gros, congestionnés.

ESSAI DE PATHOGÉNIE

Parallèle entre l'ictère tertiaire syphilitique et l'ictère tertiaire arsenobenzolique

Si maintenant nous comparons l'aspect clinique de l'ictère syphilitique des anciens auteurs et l'ictère post-arsenobenzolique chez les tertiaires, nous constatons sans effort qu'il est entre eux des différences considérables au point de vue de la fréquence, au point de vue de la symptomatologie, au point de vue de l'évolution.

L'ictère syphilitique tertiaire classique est extrêmement rare ; l'ictère quaternaire est si inconnu que nous n'en avons pu découvrir un cas. Depuis l'asenobenzol 10 o/o des malades traités par le médicament — nous prenons ce chiffre moyen donné par Chevalier et Paillard et dépassé de beaucoup dans certaines statistiques — présentent de l'ictère et parmi ces ictériques on peut évaluer à un tiers le nombre des syphilitiques anciens ; dans cette proportion les quaternaires entrent pour une part importante, il y a 3 tabétiques et un paralytique général dans les 14 observations que nous rapportons et qui ont été prises au hasard dans des communications diverses ;

nous pouvons donc conclure que l'ictère tertiaire est devenu fréquent depuis les arsenobenzols.

L'ictère syphilitique tertiaire classique est toujours lié à une hépatite scléro-gommeuse dont il est un symptôme inconstant et toujours tardif ou à une cirrhose syphilitique, affections toutes deux rares ; il est essentiellement chronique, précédé et accompagné de nombreux symptômes, hépatomégalie, splénomégalie, ascite fréquente. L'ictère post-arsenobenzolique chez les tertiaires, au contraire a la symptomatologie d'un ictère catarrhal, il y a en quelque sorte un caractère accidentel et paraît constituer à lui seule une entité morbide ; il ne s'accompagne que rarement de spléno et d'hépatomégalie et quand elles existent elles sont exceptionnellement très marquées ; on n'a jamais constaté d'ascite.

L'ictère tertiaire classique survient tardivement, au milieu d'un état général déjà franchement mauvais, son pronostic est sombre, on ne connaît pas de guérison spontanée et si un traitement spécifique n'intervient pas, il évolue fatalement vers la mort ; l'ictère post-arsenobenzolique chez les tertiaires est une affection dans la grande majorité des cas bénigne, à évolution généralement courte et dont la guérison survient sans aucun traitement.

Pour expliquer la pathogénie de l'ictère arsenobenzolique aujourd'hui si fréquent, on pourrait invoquer l'hépato-récidive. Mais étant donné la rareté de l'hépatite tertaire, nous comprenons difficilement la possibilité d'une réaction d'Herxheimer.

Cependant elle est possible, le cas d'un malade que nous avons pu suivre dernièrement dans le service de M. le professeur Gilbert, à l'Hôtel-Dieu et dont l'observation reproduite ici nous a été aimablement comuniquée par MM. Chabrol, Besnard et Khoury nous montre qu'un ictère syphilitique lié à une hépatite peut évoluer chez un tertiaire à la suite d'un traitement arsenobenzolique.

OBSERVATION XV (Inédite)

B..., âgé de quarante-neuf ans est admis dans le service du professeur Gilbert pour une jaunisse présentant tous les caractères d'un ictère par rétention, ictère très foncé, qui ajouté à l'amaigrissement du malade, à son air vieilli accentué encore par des cheveux blancs fait penser de prime abord à une origine néoplasique.

Cependant l'interrogatoire du malade apprend qu'il était syphilitique depuis longtemps et qu'il venait de subir un traitement arsenical. L'accident primitif remontait à vingt ans, traité à Ricord par des pilules mercurielles et du sirop de Gibert ; puis deux ans du même traitement par périodes de quinze jours séparées par des repos variables. La quatrième année : traitement ioduré repris quelquefois, mais négligé depuis longtemps.

Mobilisé en 1914, au bout de trois mois de tranchées sans avoir constaté aucune éruption, le malade accuse de l'essoufflement, l'ouïe, la vue, la mémoire baissent en même temps que survient un léger bégaiement. En 191[illegible] apparaît du tremblement qui est mis sur le compte de l'évolution basedowienne d'un goître que le malade garde depuis l'âge de dix ans. Traité de juin 1917 à juin 1918 à la Salpétrière par les Rayons X. En juin 1917, légère albuminurie qui disparaît après un mois de régime lacté. En octobre 1918, crampes violentes dans les mollets,

En juillet 1919, à l'hôpital Saint-Louis, le B. W. s'étant montré positif, le malade reçoit 8 piqûres de néosalvarsan dont il ne peut préciser les doses, se rappelant pourtant que la dernière ne dépassait pas 0,60. Série bien tolérée. Après six semaines de repos deuxième série. Huit jours après la première injection de 0,15 des douleurs lombaires font remettre à huitaine la seconde, puis les piqûres se suivent régulièrement à huit jours d'intervalle aux doses de 0, 15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,60. A la sixième piqûre, on remarque que le malade est légèrement jaune, mais l'examen des urines n'ayant rien révélé, on accuse le teint normal du sujet et la piqûre est faite quand même. Huit jours après, pendant lesquels l'ictère s'est très accentué, avec diarrhée, décoloration des matières, on décide la suspension du traitement.

Devant la persistance et l'accentuation de cette jaunisse, cinq semaines après le début, le malade, le 20 décembre 1919, entre à l'Hôtel-Dieu. A son arrivée syndrome de rétention complet : cholurie marquée, décoloration complète des matières. Prurit très marqué donnant lieu à des lésions de grattage. Les urines sont très foncées, ni sucre, ni albumine, ni urobiline, mais Gmelin et Hay très positifs.

Le foie déborde de trois travers de doigt environ le rebord costal, il paraît douloureux au niveau de son bord inférieur. La rate est nettement percutable sur une étendue de 12 centimètres en hauteur sur 20 de longueur. Langue saburrale, appétit conservé. Apyrexie.

Le pouls légèrement dicrote est à 64. Bruits du cœur assourdis, la tension au Pachon est P. M. : 12. P. m. 8,5, léger œdème malléolaire.

La réaction de Bordet-Wassermann est positive. Etant donné l'âge de la syphilis qui depuis vingt ans n'avait donné aucun accident, et les anamnestiques, l'hypothèse d'un ictère arsenotoxique parut le plus probable. L'état du foie néanmoins imposait une réserve quant à la possibilité d'une réaction d'Herxheimer dans une hépatite scléro-gommeuse ayant subi un coup de fouet sous l'influence du traitement arsenical.

Aucun traitement médicamenteux, repos, régime lacté absolu.

Du 20 décembre au 5 février, l'état du malade s'aggrave à vue d'œil, le foie et la rate ont regressé mais demeurent nettement appréciables, le foie en particulier quoique moins douloureux présente toujours la même surface irrégulière, les urines sont presque noires, le teint du malade est vert olive, le prurit intense, l'anorexie absolue, les selles diarrhéiques et décolorées, l'amaigrissement considérable, l'asthénie profonde; parfois délire et état semi-comateux. Devant cette cachexie rapide on pense à un néoplasme pancréatique; le malade ayant refusé l'intervention proposée par le chirurgien on institue en désespoir de cause, le traitement mercuriel. A partir du 9 février, exactement trois mois après le début de l'ictère, le malade reçoit tous les deux jours 0,01, puis 0,015 de cyanure de mercure. Dès la troisième injection, amélioration très marquée de l'état général et diminution de l'ictère. Rapidement l'appétit revient, la diarrhée cesse, le prurit s'atténue puis disparaît, les urines sont moins foncées, les matières se recolorent, et en moins d'une semaine cette cachexie rapide et qui semblait bien terminale disparaît. A la dixième injection, alors que l'amélioration continuait, grippe légère; pendant quatre ou cinq jours, signes de bronchite Température 39 degrés et syndrome asystolique, anasarque, albuminurie et oligurie, rythme cardiaque à trois temps, guérison rapide par la digitaline.

Le traitement mercuriel suspendu pendant quinze jours est repris, le malade quitte l'Hôtel-Dieu en fin mars, complètement rétabli.

Cette observation montre qu'en ce qui concerne la pathogénie de l'ictère post-arsenobenzolique, il n'y a pas de règle, que chaque cas mérite un examen attentif en vue d'un diagnostic étiologique qui seul pourra dicter un traitement dont elle nous montre aussi toute l'importance.

PATHOGÉNIE TOXIQUE

Comme le font remarquer MM. Chahol et Khoury, c'est donc le plus souvent à la faveur de la toxicité que l'on peut interpréter les ictères pots-arsenobenzolique de la syphilis tertiaire, voici d'ailleurs ce qu'écrivent ces auteurs à ce sujet.

« Voici longtemps que la clinique et l'expérimentation s'accordent à reconnaître l'existence des ictères arsenicaux. Tous les traités de toxicologie les mentionnent et dans l'histoire des empoisonnements célèbres on pourrait en trouver maints exemples. Nous savons que l'un des ictères hémolytiques les plus anciens et les plus nets qui aient été relatés est celui que provoque un composé arsenical, l'hydrogène arsénié. Pourquoi dès lors refuser à l'arsenobenzol si complexe dans sa formule et parfois si instable la possibilité de créer un ictère toxique en tous points comparable à ceux qui de tout temps ont été reconnus. »

Qu'on nous permette d'illustrer cette citation de quelques faits précis.

Il y a longtemps que Tardieu a relacté l'ictère grave arsenical (obs. de Karajan) et si nous prenons la thèse

de Brouardel nous y trouvons « que l'ictère n'est pas rare dans l'intoxication arsenicale chronique ». Ce fait est confirmé par Lewin qui de plus ajoute : « C'est un fait depuis longtemps connu que l'ingestion chronique d'arsenic a donné naissance chez les animaux à des processus inflammatoires dans les canaux biliaires ».

Comment ne pas rapprocher ces faits déjà anciens des expériences récentes de Morel et Mouriquand qui après avoir injecté à des lapins des doses de 606 très voisines des doses thérapeutiques retrouvent dans le foie des doses énormes d'arsenic ; ou des constatations nécropsiques de Lantenois qui sept heures après une injection d'arsenobenzol décèle de l'arsenic en quantité considérable dans le foie et plus considérable encore dans la bile et le contenu du grêle ; ou de celles de M. Jeanselme qui identifie des quantités notables d'arsenic dans le foie d'une chèvre morte quatre mois après une série de 2 gr. 25 de salvarsan.

Et ces faits ne corroborent-ils pas les résultats des recherches de Burnaschew, Ullmann, Ritter qui établissent la lenteur de l'élimination du médicament et comme corollaire l'augmentation à chaque injection nouvelle de la quantité résiduelle fixée dans l'organisme.

Et si la rareté clinique de l'hépatite tertiaire nous fait paraître difficile une réaction d'Herxheimer, nous comprenons plus difficilement encore une localisation nouvelle d'un tréponème ancien, dans un

foie pour ainsi dire saturé du médicament antisyphilitique.

Nos observation ne nous montrent-elles pas, plus d'une fois, coïncidant avec l'ictère ou le précédant, quelques-uns des petits signes classiques de l'intoxication arsénicale : prurit, bourdonnements d'oreille, herpès, urticaire, érythèmes variés, arthralgies et myalgies, et si ces phénomènes sont inconstants ne sont-ils pas signalés maintes fois, en dehors de tout ictère, au cours de la médication arsenobenzotique.

Nous ne croyons pas qu'il soit nécessaire pour expliquer tous les faits de faire appel à des défectuosités dans la préparation du médicament, à un défaut de conservation, aux cadavres bactériens ou aux impuretés chimiques de l'eau distillée, à une faute de technique dans l'injection trop concentrée ou trop rapide, l'arsenic suffit bien à expliquer à lui seul tous ces accidents.

Notons que la théorie toxique n'exclut ni la possibilité d'une réaction d'Herxheimer si déjà il y a des atteintes hépatosyphilitiques,ni en cas de syphilis jeune et floride, la possibilité d'une hépato-récidive s'installant d'autant plus facilement que le foie a subi l'action nocice du médicament.

Et si ces ictères, accidents somme toute d'une fréquence assez relative, généralement plus gênants que graves, ne doivent pas entrer en balance avec la puissance thérapeutique du médicament pour en déconseiller l'emploi, ils nous montrent toutefois

qu'il est sage de ne pas se départir d'une certaine prudence à leur égard, très particulièrement chez des tertiaires, généralement âgés, dont le foie et les reins ont pu être adultérés par de multiples causes et que le clinicien devra toujours autant que possible avant un traitement s'assurer que l'état fonctionnel de ces organes est satisfaisant.

CONCLUSIONS

I. — Avant les arsénobenzols il était exceptionnel de constater l'ictère chez les syphilitiques tertiaires et l'ictère quaternaire était inconnu ; par contre on connaissait bien les ictères secondaires dont l'importance avait été notée en particulier par Fournier et Gaucher.

II. — Aujourd'hui que les arsénobenzols sont employés de façon large et courante, on a vu surgir de toutes parts des ictères chez les syphilitiques et s'ils se montrent plus fréquents chez les secondaires ils sont loin d'être rares chez les tertiaires et les quaternaires et les statistiques que nous avons pu réunir montrent qu'on peut les évaluer à un tiers des cas.

III. — Ce fait nous paraît important à souligner au point de vue pathogénique ; on comprend mal avec la théorie de la réaction d'Herxheimer, l'apparition de ces ictères pendant la période tertiaire, l'observation clinique ayant montré depuis longtemps la rareté de l'hépatite tertiaire, ce n'est pas en conséquence un réveil du tréponème caché dans la rate ou le foie ; il semble plutôt que la constatation de leur fréquence et le changement de leur aspect

LAHEY LIBRARY

clinique, constitue un argument en faveur de la théorie toxique ; c'est une intoxication qui explique selon nous ces jaunisses que l'on voit apparaître également chez des tertiaires et des quaternaires.

IV. — Mais si l'hépatite syphilitique est plus fréquente dans la syphilis secondaire, elle est également connue dans la syphilis tertiaire et peut présenter un réveil sous l'action du salvarsan. Personnellement nous en avons observé un cas.

Le Président de la thèse,
GILBERT

Le Doyen de la Faculté
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

Abbatucci.— Accidents dus au néo-salvarsan. Trois cas mortels (Bull. Pathologie Exotique, 1919, n° 6).

Astruc. — De mortis venereis Libri novem. Paris, 1740.

Azua. — Les effets toxiques du salvarsan (Rivista clinica. Madrid, 1911).

Balzer. — Maladies vénériennes. In traité Gilbert et Carnot. Paris, 1920.

Balzer et Garseaux. — Action tardive du 606 et de l'hectine (Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie, février 1911).

Bastianelli. — Polyclinico, 1895.

Bernard (L.). — Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1904.

Biermer. — Ueber Syphilis der Leber und Milz (Schweizzeitschrift fur Heilkunde, 1862).

Billaut. — Résistance globulaire chez les malades traités par le 606. Thèse Paris, 1912.

Blum. — Tabès. Ictère par 606 (Annales des maladies vénériennes, janvier 1917).

Boix. — Syphilis tertiaire du foie (Archives genérales de Médecine, mai 1903).

Brouardel. — Etude de l'Arsenicisme. Thèse Paris, 1897.

Brulé. — Recherches récentes sur les ictères. Paris, 1919.

Burnaschew. — De la destinée du 606 dans l'organisme (Rousky Vratch., 1912).

Busse et Meriau. — Todesfall nach neo salvarsan (Munch. med. Woch., 1913, n° 43).

Caire. — Du diagnostic de l'hépatosyphilose tertiaire. Thèse Lyon, 1901.

Carnot. — Hématémèse mortelle dans un cas de syphilis du foie (Société médicale des Hôpitaux, janvier 1918).

Castaigne. — Ictères chroniques par rétention d'origine syphilitique (Bull. médical, 1912, et Académie de Médecine, décembre 1913).

Castaigne et Chiray. — Manuel des maladies du foie et des voies biliaires. In Achard Debove et Castaigne.

Castaigne et Paillard. — Les ictères chroniques syphilitiques de l'adulte (Journal médical français, 1920).

Cavina. — Sul comportamento dell' urina dopo la iniezione endovenosa di salvarsan (Giornale Italiano della malatte venerie e della Pelle, 7 octobre 1917).

— Ematoporfirinuria da salvarsan. Loco citato, 21 novembre 1917.

Cazamian. — Ictère hépatogène consécutif à des injections de Salvarsan (Archives de médecine navale, janvier 1917).

Chabrol et Khoury. — L'ictère des arsenobenzols (Paris Médical, 13 décembre 1919).

Chevalier et Paillard. — L'ictère post-arsénobenzolique des syphilitiques (Journal Médical Français, février 1920).

Chiari. — Centralblatt für med. Wochenschrift., 1886.

Chwostek. — Vierteljarischrift für dermatologie und syphilis, 1881.

Cirillo. — Traité des maladies vénériennes. Paris, 1803.

Courcoux et Ritadeau Dumas. — L'angiocholite syphilitique (Annales des maladies vénériennes, 1908).

Cumston. — La syphilis hépatique au point de vue chirurgical (Archives générales de Medecine, 1903).

Decreton. — Syphilis ignorée et chirurgie (Journal des Praticiens, 10 novembre 1917).

Dittrich. — Affections syphilitiques du foie chez l'Adulte (Prager Vierteljahrschrift, 1849 et 1850).

Dufour. — Bulletin Société anatomique, 1862.

Dujardin. — Les ictères toxiques dus au salvarsan. La Clinique. Bruxelles, 1914.

Ehrlich. — Die salvarsanthérapie (Munch. med. Woch., 1911, n° 1).

Einhorn. — Syphilis du foie (Medical Record, 1901).

Emery. — L'ictère du salvarsan. La Clinique, 1913.

— Société de dermatologie et syphiligraphie, 8 mai 1919.

Emery et Morin. — Accidents des arsenobenzols et anaphylaxie (Paris Médical, janvier 1920).

Fenwick-Sweet et Lowe. — Two fatal cases of Ikterus gravis following injections of novarsebillon (Britisch Medical Journal, septembre 1918).

Fleig. — La toxicité du Salvarsan. Paris, 1914.

Flexner. — La syphilis hépatique (New-York Med. Journal, 1902.

Fournier. — Syphilis tertiaire. Paris, 1901.

Frerichs. — Maladies du foie, 1897.

Foville. — L'hépatite syphilitique (Gazette hebdomadaire, 1858).

Funcke. — Ictère syphilitique par obstruction du cholédoque à sa formation (Tribune médicale, 1905).

Galvagni. — La syphilide del fegato nell' adulto (Clinica moderna, 1900).

Gaucher et Giroux. — Sur la nature de l'ictère syphilitique (Académie de médecine, 28 mars 1911.

Gerardet. — Ictère par Salvarsan (Revue Médicale de la Suisse Romande, décembre 1913).

Gerahrd. — La syphilis du foie chez l'adulte (Semaine Médicale, 1898).

Geraudel. — Parenchyme hépatique et bourgeon biliaire, 1909.

Golay. — L'ictère tardif du 914 et du Galyl (Annales des maladies vénériennes, 1918).

Gubler. — Mémoire sur l'ictère qui accompagne quelquefois les éruptions syphilitiques précoces (Bulletin de la Société de Biologie, 1853).

Hagueneau et Kudelski. — Des ictères observés au cours du traitement par les novarsénicaux organiques (Presse Médicale, janvier 1920).

Hanot. — Hépatite syphilitique avec ictère chronique (Presse Médicale, 1896).

Harrison. — Traitements nouveaux de la syphilis (Britisch. Med. Journal, 20 avril 1918).

Hérard. — De la syphilis du foie (Union Médicale, 1864).

Herxheimer. — Ueber eine bei syphili-vorkommende Quecksilber Réaction (Deut. Med. Woch., 1902).

Hirsch. — Zwei Todesfalle nach salvarsan (Munch. Med. Woch., 1912, n° 30).

Hirschberg. — Bulletin général de thérapeutique, 1895.

Hoffmann-Arno. — Iktérus mit Letalen Ausgang nach salvarsan (Munch. Med. Woch., mars 1911).

Homolle. — Hépatite syphilitique. Thèse Paris, 1874.

Hudelo. — La diversité actuelle des traitements de la syphilis (Paris médical, 1917, n° 18).

— Discussion soc. médicale des hôpitaux, 17 octobre 1919.

Jadassohn. — Venerische Krankheiten, 1898, p. 180

Jamain. — Le salvarsan et ses accidents. Thèse Paris, 1913-1914.

Jeanselme, Vernes, Bertrand et M. Bloch. — Localisations de l'arsenic dans les viscères après injection de 606 (Presse Médicale, 22 octobre 1913).

Klaussner. — Ikterus nach salvarsan (Munch. Med. Woch., mars 1911).

Klein. — Cas de syphilis du foie. Laparotomie (Praktícheski Vratch, 1911).

Lacapère. — Le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux. Paris, Masson, 1918.

— Sur quelques accidents dus à la toxicité de certains échantillons arsenicaux (Société Franc. de Derm. et Syph., avril 1919).

Lacombe. — Thèse Paris, 1874.

Lancereaux. — De l'hépatite syphilitique (Gazette Médicale de Paris, juillet 1873).

— Traité de la syphilis. Paris, 1866.

Lane. — Discussion of recents developments in the recognition and treatment of syphilis (Brit. Med. Journ., septembre 1911).

Langevin et Brulé. — Ictères syphilitiques secondaires avec retention biliaire dissociée. Action du néosalvarsan sur le foie (Soc. Med. Hôp. de Paris, 17 novembre 1916).

Lantenois. — Cité par Queyrat (Bulletin de la Soc. Franc. de Derm. et Syphiligraphie, janvier 1912).

Leduc. — Cirrhose hépatique d'origine syphilitique (Chronique Médicale, 1871).

Legueu. — Deux cas d'hépatectomie pour syphilis (Congrès de Chirurgie, 1901).

Lereboullet. — Les cirrhoses biliaires. Thèse Paris, 1902.

Leredde. — Les accidents du 606 et la question des doses (Société de Dermat. et Syph., 2 février 1911).

— Propositions sur la pathogénie des accidents mortels de l'arsenobenzol et le mécanisme de l'apoplexie séreuse (Société derm. et syph., 8 mai 1919).

Leudet. — Recherches cliniques sur l'étiologie, la curabilité et le traitement de la syphilis hépatique (Archives générales de Médecine, 1861.

Lewin. — Toxicologie. Trad. Pouchet. Doin, 1903.

Levy-Bing et Duroeux. — Deux cas d'ictère consécutifs à des injections intraveineuses de Salvarsan (Annales des mal. vénériennes, janvier 1912).

Levy-Bing, Lehnoff-Wyld, Gerbay. — Un cas d'ictère au cours du traitement arsénical (Annales mal. vénériennes, septembre 1919).

Lube. — Ein todesfall durch akute arsensvergiftung nach Salvarsan bei einer nicht Luëtischen (Deut. Med. Woch., 7 mai 1914).

Mac Crae. — Syphilis tertiaire du foie (Anal. Annales mal. vénériennes, 1915).

Mauriac. — Syphilis tertiaire et héréditaire, 1890.

Milian. — L'ictère du salvarsan (Ann. mal. vén., oct. 1911).
— Les intolérants du 606 (Bull. Soc. Derm. et Syph., 1912).
— La réaction d'Herxheimer (Paris Médical, 15 novembre 1913).
— L'ictère dit du Salvarsan (Soc. Derm. et syph., 2 juillet 1914).
— Deux cas d'ictère au cours du traitement par le Néosalvarsan (Paris médical, mars 1917).
— Trois cas d'ictère au cours du traitement par l'Arsenobenzol. Leur nature syphilitique (Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris, 17 octobre 1919).
Morel, Mouriquand et Policard. — Le 606, le foie et le rein (Société médicale des Hôp. de Lyon, 28 mai 1912).
Oppolzer. — Syphilis der Leber. (Wien. Med. Hall., 1863).
Pinkus. — Ikterus nach salvarsan (Med. Klin. Woch., 1911, n° 37).
Portal. — Maladies du foie Paris, 1813.
Quelet. — Contribution à l'étude de la syphilis hépatique. Th. Strasbourg, 1856.
Queyrat. — Réactions du foie à la suite d'injections de Néosalvarsan (Société méd. des Hôp., 30 juillet 1914).
Rathery. — Syphilis du pancréas. In Achard, Debove et Castaigne.
Ravaut. — Les accidents et les contre-indications du 606 (Journal médical Français, 1911, n° 10).
Rayer. — Traité des maladies des reins, 1837.
Rawdon Veale and Wedd. — A case of fatal jaundice (Brit. Med. Journal, septembre 1918).
Ricord. — Clinique iconographique de l'Hôpital des Vénériens. Paris, 1842.
Rille. — Ikterus nach salvarsan (Med. Klin. Woch., août 1910).
Ritter. — Ueber die Verweil daner des Arsens im tierischem organismus nach Intravenœser Einspritzung von Salvarsan (Deut. Med. Woch., 1912, n° 4).
Rouvière. — Hépatite consécutive aux injections de salvarsan et néo-salvarsan (Ann. dermat. et syph., 1913).

Savy et Delachenal. — A propos du diagnostic de la cirrhose syphilitique du foie (Province médicale, 1910).

Scott et Pearson. — Ictère syphilitique et arsénical (American Journal of syphilis, octobre 1919).

Severin et Heinrichsdorf. — Zur Frage der Leberanderungen durch salvarsan (Zeit. fur Klin. Med., 1912).

Sevin. — Ictères chroniques syphilitiques. Th. Paris, 1913-1914.

Sicard, Hagueneau et Kudelski. — L'ictère tardif post-novarsenical et le traitement novarsenical par petites doses répétées (Soc. méd. des Hôpitaux, 24 octobre 1919).

Sicard et Leblanc. — Salvarsan et eau distillée plombique, (Soc. méd. Hôpitaux, juin 1912).

Sicard et Roger. — Intoxication arsénicale chronique après arsénobenzolthérapie veineuse intense (Bulletin médical, 1er avril 1918).

Simkim. — Des ictères survenant après injection de salvarsan et de néosalvarsan. Thèse Genève, 1912.

Terrier et Auvray. — Chirurgie du foie et des voies biliaires. Paris, 1900.

Tillmann. — Beilage zur Centralblatt fur Chirurgie, 1893.

Tricomi. — Congrès de Rome, 1894.

Ullmann. — Ueber Ausscheidungswerte und Speicherungs Verhæltnisse nach Einfuhr von Salvarsan in dem menschlichtierischem organismus (Arch. fur Derm. und Syph., décembre 1912).

Van Swieten. — Commentaires sur Boerhave (De Lue Venerea. Paris, 1773).

Veillet. — Un cas d'ictère à la suite d'un traitement antisyphilitique par le Galyl (Paris médical, 1918).

Virchow. — Syphilis constitutionnelle, trad. Paris, 1860.

Waelsch. — Ikterus nach Salvarsan (Med. Klin. Woch., 1910, n° 51).

Wilks. — On the syphilitic affections of Internal Organs. Londres, 1863.

Imp. de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris. — 4706-20